Flash Notes

Pharmacology | CNS

هنكمل إن شاء الله الجزء اللى باقي لنا فى مجموعة الـ Sedatives & Hypnotics وهنبدأ إن شاء الله فى مجموعة اسمها Major Tranquilizers.

إحنا عرفنا المحاضرة اللى فاتت كلمة **Sedative** يعنى الدوا يعمل هدوء للعيان لكن مشكلته إنه بيعمل Drowsiness.
وعرفنا معنى كلمة **Hypnotic** > Drug that induce abnormal sleep، وعرفنا حكاية الـ Sleep Cycle
وعرفنا إن المجموعة دى بنتكلم فيها عن 5 أدوية أشهر مجموعة فيها خلصناها الحمد لله هى مجموعة الـ Benzodiazepines،
هنتكلم النهاردة على مجموعة شبه الـ Benzodiazepines فى الـ action ولكن يختلف عنه فى الكيميا، مجموعة بدأت تفقد استخدامها عن قبل كدا و هى الـ Barbiturates وبعدين دوا اسمه Chloral hydrate وكلمتين أصغر عن الـ Anti-histaminics.

BARBITURATES

إن شاء الله تبقوا مذاكرين الـ Benzodiazepines وفاكرين الـ Pharmacokinetics.

Pharmacokinetics

Absorption:

كانوا بيتاخدوا Oral وكانوا بيتاخدوا IV صح ومكنش IM لأن معظمهم كان بيمسك فى الـ Proteins اللى فى الـ Muscles ماعدا دوا اسمه Lorazepam.
الدوا اللى كان specific شوية اسمه **Chlorazepate** لأنه كان Inactive ويتحول لـ active metabolite عن طريق HCL عشان كدا لازم يتاخد فى وجود الحمض بتاع المعدة.

Distribution:

بيـ Pass BBB و Placental barrier (Teratogenic) .

Fate:

1- **Inactivation** (Nitrazepam, Lorazepam, Oxazepam, …) by conjugation -> Inactive metabolite.

Or

2- **Most** -> activation by oxidation (active) -> (active)

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

وبعد كدا يعدى على الـ Liver تانى يحصله conjugation وبعد كدا Inactivation.

Mechanism of action

Agonists for specific receptors Bz or Omega (Bz1 & Bz2)
لما أشغل الـ receptors دى هيفتح Cl channels ويحصل Cl influx ويحصل Hyperpolarization ويحصل **Post synaptic inhibition of neurons**.

طب حد يقوللى الفرق بين Bz1 وBz2 ؟!

Bz1: Sedation, Hypnosis, Anti-Anxiety.

Bz2: anti-convulsant, anti-epileptic, anti-spasticity.

و بالمناسبة دي أهم actions بتاعة مجموعة الـ benzodiazepines و يعملو حاجه اسمها **retrograde amnesia** وكان ليهم استعمالات كتيرة في علاج anxiety, insomnia, convulsions, epilepsy

و عرفنا عيوبهم كان أكثرهم ازعاجاً إنهم بيعملوا tolerance , addiction

و عرفنا إنه بسبب down regulation للـ receptors بقى

و عرفنا إنهم very high therapeutic index و حتى لو حصل منهم acute toxicity ده very rare و سعل علاجها لأن ليها **flumazenil** specific antidote

BZ1 receptor agonists

النهاردة بقى إن شاء الله هنتكلم عن مجموعه اسمها BZ1 receptor agonist
و اتكلمنا عنهم المرة اللي فاتت و قلنا إنهم في كتاب الفارما بيسموهم Z family هم فيهم 3 أو 4 اسامي كلهم بيبدأو بحرف Z

اول واحد ظهر فيهم اسمه **Zolpidem**

وبعدين ظهر دوا اسمه **zaleplon**

و ظهر دوا اسمه **zopiclone**

و بعدين دوا مكتوب في الكتاب كده اسمه **eszopiclone**

They are non-benzodiazepine chemically

يعني ليس لهم علاقه كيميائياً بالمجموعة اللي خلصناها وجه الشبه بينهم إنهم BZ1 agonists يعني كده عرفنا هيعملو ايه sedation , drowsiness , hypnosis

لكن تقريبا مش هيقدرو يعملو وظائف BZ2 يعني استعمالهم الوحيد تقريباً في علاج الأرق

:Advantages

الميزة اللي فيهم مش بيقصروا أوي فترة الـ REM، وبكده تبقى أحسن من الـ Barbiturates، و أحسن من الـ benzodiazepines

:Disadvantages

يمكن من عيوبهم المشهورة short duration، و احنا اتفقنا أي دوا short acting

هصحى تاني يوم عندي **rebound anxiety**

و بما إنهم بيشتغلوا على ال BZ1يبقى أقدر أمنع شغلهم بالـ **Flumazenil**

Chloral hydrate

- الدوا اللي بنسميه Chloral hydrateبيتحول لـ active metabolite اسمه Trichloroethanol و يمكن قلنا المرة اللي فاتت إن من اسمه شبه الـ ethanol أو الـ alcohol
- الدوا ده **hypnotic** و **safe** إلى حد كبيرعشان كده ممكن ياخده الناس الـ old age و الصغيرين أوي اللي عندهم أرق
- بس عشان طعمه مر أوي هو لازم يتحط مع عصير أو لبن
- الدوا ده **HME inducer**طالما في الجرعات العادية،

بس لما يوصل للـ toxic dose هيتحول لـ HME inhibitor؛ لإنه هيبوظ الـ liver، وده من ضمن أسباب إدمان الكحول إنه HME Inducer

- الدوا ده بيعمل **reduction of REM**، و معاه Hang-over تاني يوم

الأجانب بيهتم أوي بمجموع رقم 2 دي الأخيره في الكتاب يعني

- منديهوش مع دوا بيهبط الـ CNSو أشهر دوا الناس بتاخده كعادة هو الكحول

لو اخدته مع الـ Trichloroethanol هيحصل marked depression on CNS

و يموت و يسميها الكتاب الحالة دي **Knockout cocktail** الضربة القاضية

Anti-histaminic

- الـ anti-histaminic كلنا عرفنا دورها كمنوم تتاخد في الأرق المؤقت حاجة اسمها **situational insomnia**
- فيها ميزه إنها مش محتاجة prescription مش بتعمل إدمان other actions بتاعتهم
- طبعاً أسماءهم اتكررت كتير منها

Diphenhydramine, promethazine, hydroxyzine، دول 1st generation histaminic

مين الناس اللي عندهم أرق و مينفعش أديهالهم:

1- العيان اللي ممنوع فيه الـ atropine (glaucoma , prostatic hyperplasia)
2- Car drivers

خلصنا كده من الـ hypnotics فاضل آخر جزء قبل ما ندخل على حاجة تانية

Anxiolytics

Anxiolyticsيعني بيعالجوا القلق و التوتر عندنا 3مجموعات

- مجموعة خلصنا منها كلها و هي الـ benzodiazepines
- و دوا قديم شوية و هي مجموعة الـ beta blockers يا ترى مين في الـ beta blockers اللي ينفعني كـ anti-anxiety

Non selectiveولازم يكون lipid solubleعشان يقدر يعدي الـ BBB

أكتر واحد ينطبق عليه الشرطين دول هو الـ Propranololيقفل الـ B1,B2 و يشتغل كويس أوي على الـ Brain

إمتى بدي B-Blockersفي الـ anxiety لو عندي حاجة اسمها **situational anxiety** حاجه ليها موقف معين
مكتوب في كتاب القسم:
← لو لقيت الطريق زحمة
← و عند بعض الجراحين عشان يعالج الـ tremors و هو بيعمل العملية
← ياخدوهم مع بعض الرياضات زي الـ shooting اللي هي الرماية و الـ bolting و الموسيقيين و اللي بيواجهو جمهور
← و هو أحسن حاجه تتاخد وقت الامتحانات عشان التوتر و القلق .... لا سمح الله D:

Buspirone

آخر دوا بقى buspirone ليس له أي علاقه بالـ GABA

يشتغل إزاي بقى ؟

يشتغل كـ Agonist على **serotonin receptors**

لما تنزل تحت في الشرح هتلاقي مكتوب عليها **partial agonist** و هي دي عليها خلاف:
فيه ناس بتقول إنه بيـ stimulate و ناس تانية بتقول إنه agonistو بعدين يقفل

أنا اللي يهمني انه بيشتغل كـ stimulant وبس و بيشتغل على 5-HT1A receptor

فاكرين في الـ autonomic receptor كان اسمه alpha 2 اللي هو كان موجود غالباًpresynaptic مش postsynaptic زي باقي الـ receptors و الـ α-2 receptor موجود عالعصب نفسه اللي بيطلع الـ NA

كان بيعمل إيه بقى الـ Receptor ده ؟

كان بيعمل **auto regulation**

كان لما يطلع NAو يشتغل عليه يقلل خروج الـ NA كنوع من الـ feedback أو الـ regulation بتاع الـ chemical trans. بالظبط نفس الفكرة في الـ serotonin

- يعني هنا عندي خلية عصبية بتطلع ماده اسمها 5HT يشتغل عالعصب اللي وراه، بس العصب نفسه اللي بيـ release الـ serotonin عليه presynaptic receptor 5HT 1A

- يبقى عملت إيه في الـ Serotonin؟!

← قللته و بالتالي القلق و التوتر قلوا

تفتكر يشتغل على الـ G-Protein؟!

هو عشان يعمل inhibitionو يقلل الـ release of chemical transmitters لازم يكون شغال على Gi protein

يقلل الـ Adenlylcyclase يقل الـ C-AMP و بالتالي يقل الـ Release of chemical transmitters

طيب مزاياه!

1- الدوا ده بيعتبروه انه **anxio-selective** مش بيعمل أي حاجة غير إنه anti-anxiety
2- و مفيش فيه غير **minimal tolerance or dependence** أو فيه كتب بيقولوا لا مفيش tolerance

هو ملهوش hypnotic , antiepileptic, etc الأخرى اللي بيسببها الـ benzodiazepines والـ barbiturates

العيوب:

1- إنه **delayed onset** على الأقل أسبوع أو اتنين
2- **مش بيعالج حاجة تانية** ولا skeletal muscle spasm, convulsions ,epilepsy

عليه أسئلة كتيرة أوي!

ازاي في العيوب الاقيه كاتب إنه ليه anxiety effect مع إنه أصلاً بيعالج الـ anxiety وبيعمل nausea , tachycardia!!

التفسير الأكثر إقناعاً :

إنه في الفترة اللي مش بيأثر فيها أوي اللي هي أسبوع أو أسبوعين دي في الـ liver يتحول لـ active metabolite اللي يروح في الـ brain و يقفل receptor اسمه 2α receptor اللي كان

بيقلل الـ sympathetic outflow

فلما اقفله يعمل ايه ؟

يزود الـ sympathetic outflow

فيعملي توتر و tachycardia و ممكن تلاقي الضغط عِلِي شوية

طب ليه ده مؤقت، ليه بعد شويه مش هيحصل الكلام ده ؟

هيبتدي شغله الطبيعي as 5HT1A agonist